



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Clínica Universitária de Pediatria

# **Rastreio Neonatal da Fibrose Quística – *um pezinho, uma grande pegada***

Caso Clínico

**Sara Isabel Lopes Fernandes**

Trabalho final para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina  
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Dr.<sup>a</sup> Maria Luísa Conceição Farinha Pereira

2015/2016

# Dedicatória

À Paulinha por me mostrar o mundo da FQ...

## Resumo

---

A Fibrose Quística (FQ) é a doença autossómica recessiva mais frequente na raça caucasiana, com elevado impacto na esperança de vida (1, 4). Resulta de mutações no gene CFTR, com disfunção do canal cloreto das células epiteliais e consequentes manifestações sistémicas (1,2). É uma doença de evolução crónica e progressiva, de gravidade variável, cujo prognóstico depende não só dos fatores clínicos como da idade de diagnóstico e medidas terapêuticas efetuadas (1, 7, 16, 34).

O rastreio neonatal da FQ (RNFQ), implementado gradualmente por toda a Europa e iniciado em Portugal em 2013, ao permitir um diagnóstico precoce, vem possibilitar a instituição de medidas preventivas e proactivas atempadas, com vista à melhoria dos resultados (2, 6, 15,16).

Este trabalho visa, com a análise de um caso clínico de uma criança diagnosticada com FQ através do rastreio neonatal, abordar as diferentes técnicas disponíveis, as vantagens da implementação, assim como os potenciais riscos associados. Serão ainda apontadas as desvantagens de um diagnóstico tardio. Atendendo ao caso clínico em particular, faz-se ainda uma pequena abordagem sobre a importância da erradicação precoce da infeção por *Pseudomonas aeruginosa*.

**Palavras-chave:** Fibrose Quística, Rastreio neonatal, *Pseudomonas aeruginosa*.

## Abstract

---

Cystic Fibrosis (CF) is the most common autosomal recessive disease in caucasians, with high impact on life expectancy (1, 4). It results from mutations in the CFTR gene, with dysfunction of the chloride channel in epithelial cells and consequent systemic manifestations (1,2). It is a chronic and progressive disease with variable severity, whose prognosis depends not only on clinical factors but also on the time of diagnosis and therapeutic measures (1, 7, 16, 34).

Neonatal Screening for CF (NSCF), gradually established across Europe and introduced in Portugal in 2013, when associated with early diagnosis allows the employment of preventive and proactive measures timely in order to improve clinical outcomes (2, 6, 15,16).

This paperwork, focused on the analysis of a case report of a child with CF diagnosed through neonatal screening, aims to report the different techniques available, the advantages of implementation as well as the potential risks associated. This document will also point out the disadvantages of a late diagnosis. Given this clinical case, it is also made a modest approach about the importance of early eradication of *Pseudomonas aeruginosa*.

**key words:** Cystic Fibrosis, Neonatal Screening, *Pseudomonas aeruginosa*.

# Índice

---

Lista de Acrónimos.....	6
Introdução.....	7
Caso Clínico.....	8
Discussão.....	10
1. Diagnóstico da FQ.....	10
2. Rastreio Neonatal FQ.....	10
2.1) Protocolos e questões técnicas.....	11
2.2) Diagnóstico.....	13
2.3) <i>Follow up</i> .....	13
2.4) Portugal.....	14
2.5) Vantagens do Rastreio Neonatal da FQ.....	15
2.6) Potenciais Desvantagens do Rastreio Neonatal da FQ.....	18
2.7) Desvantagens de um diagnóstico tardio.....	19
3. Importância da Erradicação Precoce de <i>P. aeruginosa</i> .....	20
Agradecimentos.....	23
Referências bibliográficas.....	23

## Lista de Acrónimos

---

FQ - Fibrose Quística

CFTR - *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*

PNDP - Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

RNFQ - Rastreio Neonatal da Fibrose Quística

Pa - *Pseudomonas aeruginosa*

IP - Insuficiência Pancreática

IRT - Tripsina Imunorreativa

PAP - Proteína Associada à Pancreatite

# Introdução

---

A Fibrose Quística (FQ) é uma das mais comuns doenças hereditárias autossómicas recessivas com impacto na esperança de vida. Está associada à existência de um defeito de uma proteína ao nível do transporte iónico nas células epiteliais, relacionado com o gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR)<sup>1</sup>. Atualmente são conhecidas mais de 1600 mutações<sup>2</sup>, sendo a mais frequente a phe508del<sup>3</sup>.

É mais frequente na raça caucasiana verificando-se uma maior prevalência na Europa, América do Norte e Austrália<sup>4</sup>. Em Portugal estimava-se uma incidência de 1 para 6000 nados vivos<sup>5</sup>, mas dados mais recentes apontam para um valor inferior de 1:8000<sup>6</sup>.

É uma doença de evolução crónica, progressiva e, atendendo aos vários órgãos que expressam esta proteína, multissistémica. Afeta os ductos pancreáticos, as glândulas sudoríparas, as vias respiratórias, o trato gastrointestinal, ductos hepáticos, canais deferentes e útero. A maioria dos doentes apresenta mais do que uma das manifestações típicas da doença (apresentadas, por grupos etários, no Quadro I em anexo)<sup>1</sup>. Tanto a idade de aparecimento como o modo de apresentação são bastante variáveis<sup>7</sup>, assim como a evolução clínica, sendo importante categorizar os pacientes<sup>8 9 10</sup>.

O diagnóstico da FQ tem evoluído ao longo dos anos, com tendência a ser efetuado próximo do nascimento, através de rastreio pré-natal e neonatal, ao invés do clássico diagnóstico sintomático durante a infância<sup>10</sup>.

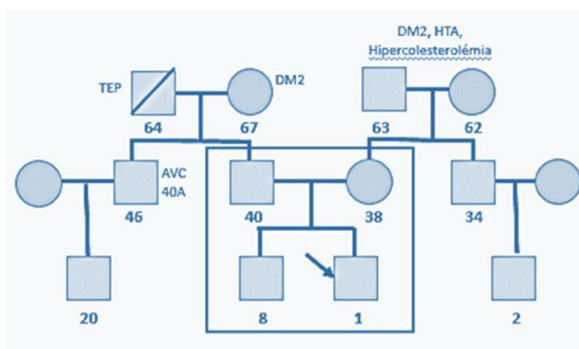
Este trabalho visa, através da análise de um caso clínico, abordar as vantagens da implementação do rastreio neonatal da FQ, mas elencando também potenciais desvantagens ou riscos associados. Para além dos diferentes protocolos e técnicas disponíveis, serão ainda apontadas as desvantagens de um diagnóstico tardio.

## Caso Clínico

M.F.M.P, sexo masculino, de 11 meses (nascido a 14 de Novembro de 2013), caucasiano, natural e residente em Alcácer do Sal.

**Antecedentes familiares:** mãe, 38 anos, técnica superior de desporto, não fumadora, diagnosticada com rinite alérgica; pai, 40 anos, técnico superior de desporto, não fumador, saudável; irmão de 8 anos com história de bronquiolites de repetição e diagnósticos de rinite alérgica e asma aos 3 anos, medicado para tal, e fibrose quística recentemente (na sequência do diagnóstico neonatal do irmão). Sem outros antecedentes familiares relevantes.

### Árvore genealógica:



Em relação aos antecedentes pessoais do latente, tratou-se de uma gravidez planeada, vigiada e sem intercorrências, com parto às 37 semanas e 4 dias, por cesariana eletiva e sem complicações associadas; índice de Apgar de 9/10, peso de 3040g, comprimento de 48cm e perímetro cefálico de 34,5cm.

No período neonatal e na sequência do PNDP foi realizado ao 5º dia o rastreio que se mostrou positivo para a FQ, posteriormente confirmado por duas provas de suor. Passou então a ser acompanhado em consulta especializada, no CHLN. O teste genético efetuado revelou homozigotia com genótipo tipo C[1521-1523delCTT];[1521-1523delCTT] (F508del/F508del) e o doseamento de elastase pancreática fecal I demonstrou uma IP exócrina grave (1 µg/g).

Com 1 mês de idade desenvolve uma bronquiolite aguda, complicada de sobreinfecção bacteriana e com isolamento de *Moraxella catarrhalis* e *Haemophilus influenzae* nas secreções brônquicas, que motivou o primeiro internamento (de 23 a 26 de Dezembro de 2013). Três meses depois, o isolamento de *Enterobacter cloacae* multirresistente nas



secreções brônquicas e clínica de infecção respiratória exige tratamento com meropenemo ev durante 10 dias.

Aos 5 meses de idade (17 de abril de 2014), recorre ao serviço de urgência do HSM por prostração, recusa alimentar, paragem de emissão de fezes e gases e vômito alimentar. Ao exame objetivo abdominal apresentava distensão da parede, ruídos hidroaéreos escassos e dor generalizada à palpação. Por suspeita clínica e imagiológica de Síndrome de Oclusão Intestinal Distal (SOID) é internado no SO Pediátrico. Por falência das abordagens médicas protocoladas, houve necessidade de recorrer a métodos cirúrgicos. Como complicação apresentou, ao 1º dia do pós-operatório, uma hemorragia digestiva alta, que exigiu uma transfusão de CE. Teve alta após 12 dias (29 de abril de 2014) clinicamente melhorado.

Novo exame bacteriológico (junho de 2014) revelou *Staphilococcus aureus*, tendo sido iniciada flucloxacilina oral.

Com 11 meses de idade (outubro de 2014) é internado por agudização da insuficiência respiratória, com um quadro de prostração, rinorreia mucopurulenta, tosse produtiva, dificuldade respiratória, febre e recusa alimentar, com duas semanas de evolução. No final deste período foi realizada nova colheita de secreções brônquicas, agora com isolamento de *Pseudomonas aeruginosa*. Tratando-se de um primeiro isolamento deste agente, foi convocado para realização de antibioterapia dirigida com vista à erradicação precoce. É assim internado na Unidade de Infeciologia Pediátrica (de 28 de Outubro a 11 de Novembro de 2014) onde é medicado com ceftazidima (155mg/kg/d) e tobramicina (10mg/kg/d), e obtido o efeito pretendido, a erradicação.

Desde janeiro de 2014, e até à presente data, encontra-se medicado com suplemento multivitamínico e zinco 2 ml sol. oral, pancreatina 4000U a cada refeição e salbutamol em SOS. Para além da terapêutica farmacológica é realizada cinesiterapia respiratória pelo menos uma vez por dia. O desenvolvimento psicomotor e evolução estatoponderal, foram adequados, apresentando ao longo do tempo um peso entre o P25-P50, o comprimento no P50 e o perímetro cefálico no P50. As imunizações apresentam-se atualizadas segundo o PNV.

# Discussão

---

## 1. Diagnóstico da FQ

O diagnóstico baseia-se na presença de critérios clínicos e laboratoriais. Tendo como ponto de partida a existência de manifestações clínicas, a presença de história familiar de FQ ou um rastreio neonatal positivo, o diagnóstico deve ser confirmado pela prova do suor e análise de mutações CFTR. Em casos duvidosos estes exames podem ser complementados com o estudo da diferença transepitelial nasal e/ou a medição da corrente intestinal<sup>9</sup>.

Outros exames específicos devem ser utilizados para uma melhor avaliação do quadro clínico e de acordo com cada doente, incluindo a radiografia de tórax e outras técnicas de imagem, culturas bacterianas e provas de função respiratória (avaliação da função pulmonar); determinação da elastase e gordura fecal (avaliação função exócrina pancreática)<sup>11</sup>.

O diagnóstico da FQ tem evoluído ao longo dos anos, com tendência a ser efetuado próximo do nascimento, através de rastreio pré-natal e neonatal, ao invés do clássico diagnóstico sintomático durante a infância<sup>10</sup>.

No **diagnóstico pré-natal** é testado o feto quanto à presença de mutações responsáveis pela doença, através da análise de amostras de vilosidades coriônicas e/ou amniocentese<sup>2</sup>. Está indicado sempre que se verifique risco elevado de um casal ter um filho com FQ, como quando ambos os progenitores são portadores da mutação no gene CFTR ou a ecografia obstétrica levante esta dúvida diagnóstica por observação de hiperecogenicidade a nível do intestino<sup>12</sup>. O **rastreio neonatal** diz respeito à aplicação de um ou vários testes de rastreio a um recém-nascido, de forma obter um diagnóstico precoce, se possível pré-sintomático, com vista à implementação de medidas preventivas ou tratamento precoce<sup>2</sup>.

## 2. Rastreio neonatal

A possibilidade de rastreio neonatal da FQ surge com Crossley em 1979, com a descoberta de níveis aumentados de tripsina imunorreativa (IRT) no sangue de recém-nascidos com esta doença, e a possibilidade de medição pelo método da gota de sangue

seco<sup>13</sup>. Em 1989, a clonagem do gene CFTR e a identificação de mutações responsáveis pela doença permitiu a inclusão do teste de DNA em alguns protocolos de rastreio<sup>14</sup>.

Desde então diferentes programas de rastreio neonatal da FQ têm sido gradualmente implementados por toda a Europa e o seu efeito intensamente estudado e debatido. A evidência científica disponível até ao momento apoia a implementação do rastreio neonatal FQ, baseando-se não só em variáveis clínicas como económicas, e revelando vantagens para o próprio, pais e familiares e sociedade em geral<sup>15 16</sup>.

Provados os benefícios e a racionalidade da implementação deste rastreio, importa identificar a melhor metodologia em termos de custo-efetividade, atendendo aos diferentes métodos e protocolos disponíveis<sup>17</sup>.

## 2.1. Protocolos e Questões Técnicas

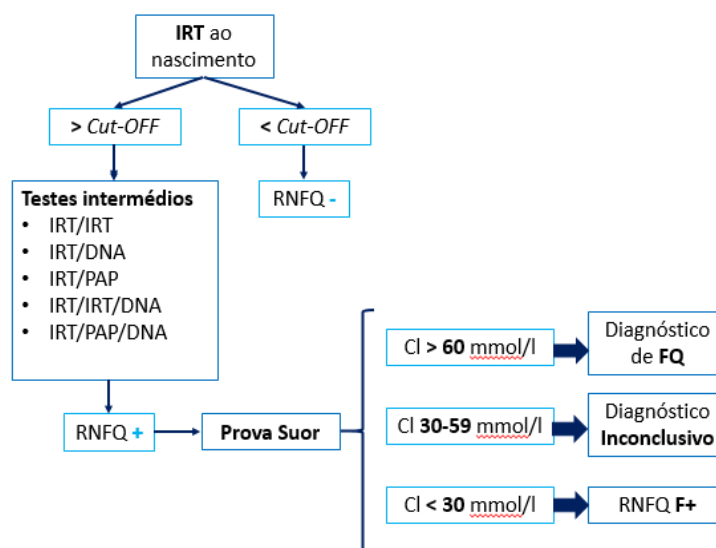
Fig.1.Procedimento padrão no rastreio neonatal da FQ (RNFAQ)<sup>15</sup>

Quase todos os protocolos começam pela avaliação dos níveis de IRT, através de uma gota de sangue seco colhida entre o 1º e o 5º dia de vida, e usam a prova do suor para confirmar ou excluir o diagnóstico. Testes intermédios são necessários para atingir

uma sensibilidade e especificidade aceitável. Estes incluem: análise de DNA (IRT/DNA), a repetição do IRT numa segunda mostra (IRT/IRT), a análise da proteína associada à pancreatite (IRT/PAP), ou combinações de testes (IRT/IRT/DNA e IRT/PAP/DNA)<sup>15</sup>.

### ✓ IRT/IRT

A tripsina imunorreativa pode ser detetada no sangue de recém-nascidos, diminuindo a sua concentração ao longo tempo. Crianças com FQ apresentam níveis aumentados e prolongados de IRT, com taxa de declínio variável (geralmente são ainda



elevados no 1º ano de vida e indetetáveis aos 5 anos). Valores aumentados no 1º mês de vida apresentam elevado valor preditivo positivo para FQ, pelo que a análise de uma segunda amostra, colhida às 3-4 semanas, pode ser usada como técnica de rastreio<sup>15</sup>. Quando comparada com IRT/DNA apresenta menos custos, no entanto tem mais falhas técnicas e atrasos no diagnóstico<sup>17</sup>.

#### ✓ **IRT/DNA**

Muitos protocolos incluem a análise de um painel das mutações causadoras de FQ, de acordo com as mais frequentes nessa população. Quando comparada com o IRT isoladamente, mostrou-se ser uma técnica mais exata, com melhor desempenho e diagnóstico mais precoce<sup>14</sup>. Em relação ao IRT/IRT apresentou menos atrasos no diagnóstico, início mais precoce de tratamento e menos custos para as famílias<sup>17</sup>.

No entanto foram também identificadas algumas desvantagens: identificação de portadores e crianças com diagnóstico inconclusivo<sup>18</sup>; custos elevados associados à técnica e aconselhamento genético aquando do estado de portador<sup>19</sup>; necessidade de consentimento informado, discriminação das minorias étnicas não incluídas no painel de mutações e proibição de marcadores genéticos em alguns países<sup>20</sup>. Isto conduziu à procura de marcadores não-genéticos como a PAP.

#### ✓ **IRT/PAP**

A proteína associada à pancreatite é libertada aquando de dano pancreático e pode ser medida na mesma amostra ou em amostra diferentes. Estudos comparativos mostram que a sensibilidade da estratégia IRT/PAP não é inferior à IRT/DNA, com taxas de deteção semelhantes e menor deteção de formas intermédias da doença. Pode assim ser a opção em países com elevada diversidade étnica<sup>20</sup>. Para além disso provou-se ser o método com rácio custo-efetividade mais favorável<sup>19</sup>.

#### ✓ **IRT/PAP/DNA**

Esta estratégia foi recentemente proposta, apresentando um bom desempenho, semelhante ao IRT/PAP. A mudança de IRT/DNA para IRT/PAP/DNA mantém a deteção dos portadores mas pode reduzir em muito o número de provas de suor<sup>20</sup>.

Os objetivos gerais do rastreio neonatal podem ser alcançados por diferentes protocolos sendo que, atendendo às variações geográficas, étnicas e económicas, a harmonização não só não é possível como não é desejável. Assim, a escolha da melhor estratégia deve basear-se na genética populacional, nos custos e recursos disponíveis e nas prioridades estabelecidas por cada população<sup>15</sup>.

## **2.2. Diagnóstico**

A prova de suor continua a ser considerada o *gold standard* no diagnóstico da FQ e deve ser realizada de acordo com normas específicas<sup>15</sup>.

A análise do gene CFTR deve ter como ponto de partida um painel de mutações limitado, que reconheça pelo menos um alelo anormal em mais de 90% dos indivíduos com FQ nessa população. Quando só uma mutação é reconhecida deve ser efetuada uma análise mais alargada a outras mutações (como sequenciação genética), no laboratório primário ou num secundário, com posterior validação em base de dados<sup>11</sup>.

Rastreios positivos com diagnósticos inconclusivos podem ser obtidos sendo que, atendendo à grande variabilidade fenotípica destes casos, exigem uma estratégia diagnóstica e conduta particulares<sup>21</sup>.

## **2.3. Follow-up**

A implementação de um programa de rastreio neonatal conduz a uma alteração no foco de atenção dos cuidados de saúde, passando este a ser dirigido à manutenção da saúde em crianças assintomáticas e à prevenção de complicações, ao invés do controlo da doença em crianças sintomáticas. Isto implica a existência de programas de tratamento precoce preventivo e reativo, a implementar imediatamente após o diagnóstico, e de monitorização e *follow-up* apropriado<sup>22</sup>. A existência e disponibilidade destes programas, em centros especializados, são pré-requisitos essenciais à introdução de programas de rastreio.

A comunicação entre prestadores de cuidados de saúde e pais é outro ponto fundamental e deve abranger 4 momentos principais: antes, durante e após o rastreio e o período após o diagnóstico definitivo (FQ, estado de portador ou falso positivo)<sup>15</sup>.

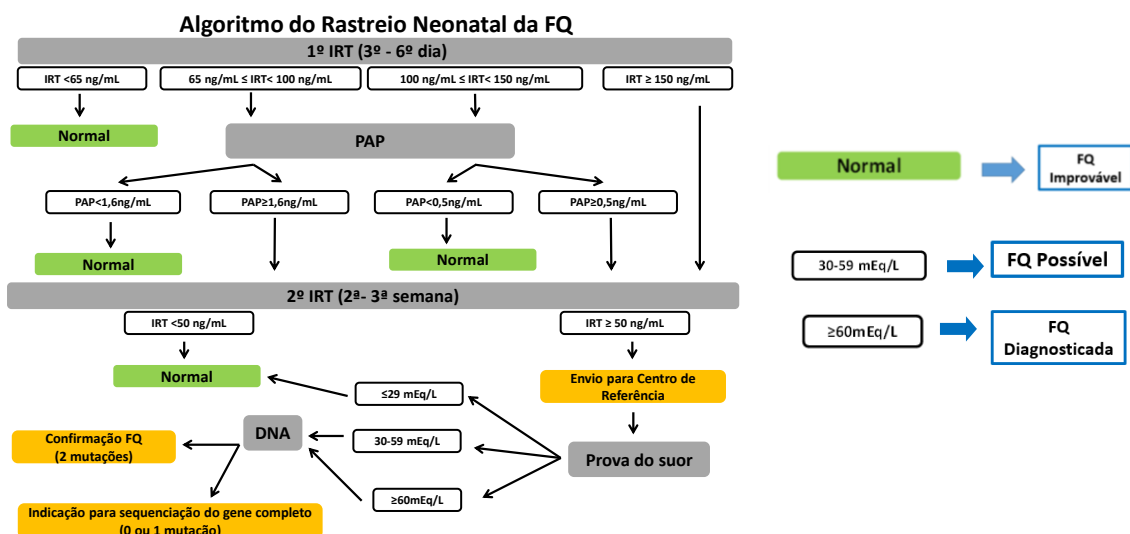
## 2.4. Portugal

O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce iniciou-se em 1979, incluindo inicialmente apenas o rastreio da Fenilcetonúria. Atualmente são rastreadas em Portugal 24 Doenças Hereditárias do Metabolismo e o Hipotireoidismo Congénito, com uma cobertura nacional muito próxima dos 100% e uma média de idade de início de tratamento de cerca de 10 dias de vida<sup>23</sup>.

No início dos anos 90 procedeu-se ao rastreio experimental da FQ, que não teve continuidade pela falta de tratamento específico para esta doença, assim como pela falta de especificidade do marcador utilizado, IRT. Atualmente este último ponto pode ser ultrapassado através do estudo paralelo da PAP, com uma sensibilidade e especificidade equivalente ao estudo IRT/DNA, sem necessidade de segunda colheita nem do consentimento informado dos pais<sup>24</sup>.

Na presença de razões médicas que o justificam e reunidas as condições técnicas necessárias, em Novembro de 2013 iniciou-se um estudo piloto para o rastreio neonatal da FQ, inicialmente com a duração de um ano. Foram rastreados 80.000 RN para a Fibrose Quística utilizando o algoritmo presente na Fig.2 O estudo foi efetuado a partir da amostra de sangue em papel, colhida entre o 3º e o 6º dia de vida do RN, e utilizada para as 25 patologias que fazem parte do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. Os casos rastreados e suspeitos foram encaminhados para os Centros de Tratamento de Referência, para avaliação e estudo molecular. Foram identificados 11 casos<sup>6</sup>, correspondendo um deles ao caso clínico referido.

Fig.2.



## **2.5. Vantagens do Rastreio Neonatal da FQ**

Distinguem-se benefícios para os próprios pacientes (nutrição e crescimento, função cognitiva, função pulmonar, sobrevivência e qualidade de vida), para os pais e familiares (decisões reprodutivas e impacto psicológico), assim como para a sociedade (questões financeiras e investigação).

### **• Nutrição e Crescimento**

Uma deficiente absorção intestinal de proteínas, gorduras e vitaminas lipossolúveis, com consequente malnutrição e atraso do desenvolvimento estatuto-ponderal, pode ser verificada desde muito cedo nestas crianças. Assim, o suporte nutricional é parte integrante dos cuidados multidisciplinares dos doentes com FQ, sendo extremamente importante na prevenção de efeitos a longo prazo<sup>25</sup>.

O diagnóstico precoce por rastreio neonatal, combinado com terapêutica nutricional atempada (incluindo enzimas pancreáticas, vitaminas lipossolúveis, suplementos alimentares e uma adequada ingestão calórica), pode resultar num estado nutricional significativamente melhor (traduzido nos índices antropométricos comprimento/altura, peso e perímetro cefálico) a médio e longo prazo, apesar da terapêutica e dieta idênticas<sup>26</sup>.

A constatação de deficiências de micronutrientes como a vitamina E, desencadearam alguma preocupação quanto ao impacto desta doença a nível cognitivo<sup>26</sup>. Um estudo realizado posteriormente constatou que os défices vitamínicos são comuns, desenvolvem-se precocemente e podem ser difíceis de corrigir; e sugeriu que quando presentes durante longos períodos de tempo, podem conduzir a alterações neurológicas com possível impacto a nível cognitivo, principalmente se ocorrerem durante a fase crítica do desenvolvimento cerebral<sup>27</sup>.

### **• Função Pulmonar**

Neste ponto os resultados são mais variáveis e menos conclusivos. De uma maneira geral, com a introdução do rastreio neonatal e diagnóstico precoce, verificou-se uma diminuição da prevalência da infeção crónica por Pa, melhores resultados radiológicos com menor dano pulmonar avaliado por radiografia de tórax<sup>28</sup> e maior preservação da função pulmonar. Vários estudos não detetaram diferenças

estatisticamente significativas em relação à função pulmonar<sup>29</sup>, no entanto na maioria deles parece haver uma menor progressão da doença pulmonar no grupo rastreado<sup>28 30 31</sup>. Estes resultados dão a entender que o rastreio não previne a afeção pulmonar, mas ao fornecer uma oportunidade de intervenção preventiva e reativa, oferece uma possibilidade de melhorar os resultados pulmonares a longo prazo. De facto, estudos em crianças em idade escolar, adolescentes e na idade de transferência para os cuidados dos adultos, revelam menor declínio da função pulmonar e melhores resultados na espirometria e volumes pulmonares<sup>13 32</sup>.

- **Sobrevivência**

Atendendo ao aumento da sobrevida nos últimos anos, esta variável tem sido cada vez menos avaliada, no entanto, estudos anteriores revelam resultados positivos. Revisões sistemáticas mostram uma taxa de mortalidade significativamente mais baixa no grupo rastreado, associada a uma melhor taxa de sobrevivência ao longo do período de seguimento<sup>30,33</sup>. O rastreio neonatal parece prevenir a mortalidade precoce e melhorar o prognóstico, no entanto este potencial relaciona-se com a precocidade do diagnóstico (1º mês de vida)<sup>16</sup> e implementação de tratamento agressivo na otimização da nutrição e saúde pulmonar<sup>34</sup>.

- **Admissões hospitalares e terapêutica**

O rastreio neonatal foi também associado a um menor número de hospitalizações, assim como a uma menor intensidade e duração da terapêutica<sup>16</sup>. Estes factos apresentam impacto não só em termos económicos, como na qualidade de vida do doente e dos pais<sup>30</sup>. A introdução de tratamento especializado de forma precoce e a prevenção de complicações não só melhora os resultados clínicos como reduz a morbilidade. A avaliação mais precisa do impacto do rastreio neonatal na qualidade de vida exige a utilização de instrumentos de medida específicos para crianças com FQ, como o *Cystic Fibrosis Questionnaire*<sup>35</sup>.

- **Decisões reprodutivas**

Um diagnóstico precoce, bem como a correta informação dos pais sobre a doença e o seu carácter hereditário, oferecem a oportunidade de estes tomarem decisões informadas em relação a uma futura gravidez. Esta programação atempada, com possibilidade de diagnóstico genético pré-implantação ou diagnóstico pré-natal, seguido



ou não de interrupção voluntária da gravidez, pode mesmo ser responsável pela diminuição global da incidência da FQ<sup>30</sup>. A comunicação e o aconselhamento genético são um dos pontos-chave do rastreio neonatal, não só para os pais como para outros familiares.

Tendo em atenção o caso clínico abordado, uma outra vantagem é a identificação de irmãos mais velhos com FQ, mas com diagnóstico incorreto, e o posterior ajuste terapêutico.

#### • Impacto psicológico

Independentemente do modo e idade do diagnóstico, este tem sempre um impacto negativo nos pais e na criança, sendo fonte de *stress*, ansiedade e emoções negativas. Um estudo de revisão conclui que o choque e ansiedade inevitáveis aquando da receção de más notícias não são superiores no caso do rastreio neonatal, quando comparado com o diagnóstico clínico, apesar da evidência de que os pais possam estar mais vulneráveis a depressão durante os primeiros meses dos seus filhos<sup>13</sup>. Pelo contrário, o rastreio neonatal tem mesmo o potencial de diminuir o efeito psicológico adverso relacionado com o atraso no diagnóstico.

Um estudo retrospectivo mostra que o período que precedeu o diagnóstico precoce através do rastreio foi experienciado pelos pais de forma menos negativa, com menor *stress* e maior confiança nos profissionais de saúde. Revela ainda que 98% dos pais avaliados foi a favor da sua implementação<sup>36</sup>.

#### • Questões financeiras

O rastreio neonatal apresenta custos de implementação e de manutenção. São necessárias a divulgação de informação aos pais e profissionais de saúde, assim como a formação especializada e treino destes últimos; a modificação da técnica de rastreio anterior, com equipamentos e materiais apropriados; protocolos e metodologias de diagnóstico imediato a crianças com rastreio positivo, assim como a preparação e disponibilidade de uma equipa multidisciplinar local, em centros especializados, para a gestão e instituição dos cuidados de saúde apropriados a crianças com diagnóstico positivo; suporte familiar<sup>15</sup>. Todos estes elementos devem ser ponderados numa perspetiva económica.

No entanto, atendendo ao menor número de exames de diagnóstico necessários, visitas hospitalares e terapêutica de longo prazo, provou-se que o rastreio neonatal é

custo-efetivo, constituindo uma iniciativa de saúde pública economicamente justificável<sup>19</sup>. A poupança relacionada com as admissões hospitalares para diagnóstico e tratamento compensam por si só a quantia gasta com as terapêuticas de elevado custo instituídas imediatamente após o rastreio neonatal<sup>30 31</sup>.

- **Investigação**

A obtenção de um diagnóstico precoce, antes da existência de sintomas e dano pulmonar, oferece a oportunidade de envolver estas crianças em ensaios aleatorizados e controlados de modo a potenciar a investigação nesta área. O estudo e otimização das técnicas de rastreio e diagnóstico, assim como a avaliação do impacto das medidas terapêuticas e profiláticas nos resultados clínicos, podem beneficiar toda a população com FQ.

## 2.6. Potenciais desvantagens do rastreio neonatal da FQ<sup>13 29</sup>

- **Falsos positivos** podem gerar elevada ansiedade parental, testes de diagnóstico desnecessários e sobrecarga dos sistemas de saúde, com impacto nos cuidados dos verdadeiros positivos. Devem otimizar-se os protocolos de rastreio e informar corretamente os pais sobre o significado de um rastreio inicial positivo.
- **Falsos negativos** originam uma falsa confiança nos pais e nos próprios profissionais de saúde, podendo conduzir a atrasos no diagnóstico. Assim os testes realizados devem apresentar uma sensibilidade mínima de 95% e a vigilância deve ser mantida<sup>11</sup>. Os testes genéticos, ao pesquisarem apenas as mutações mais comuns numa dada população, podem conduzir a discriminação étnica.
- **Identificação de portadores** com incompreensão e respostas emocionais negativas nos pais, violação do direito de “não querer saber” da criança e risco de estigmatização e discriminação. É essencial a correta informação dos pais e da criança, com possível aconselhamento genético *a posteriori*.
- **Diagnóstico precoce de casos suaves ou atípicos**, que podem mesmo não vir a manifestar doença, com risco de tratamentos e intervenções desnecessárias, exposição microbiana e aumento da ansiedade e preocupação das famílias.

- **Aquisição precoce de *Pseudomonas aeruginosa***, por contacto prematuro com ambientes hospitalares e outros doentes e possibilidade de infeção cruzada. Contudo, se tomadas as medidas de controlo apropriadas, o rastreio neonatal foi associado a menor prevalência de infeção crónica por Pa.
- **Potencial toxicidade medicamentosa e resistências**, dada a introdução precoce da terapêutica.

## 2.7 Desvantagens de um diagnóstico tardio

- **Malnutrição**

A malnutrição, resultante de um aumento das necessidades energéticas com diminuição da absorção intestinal, é um problema comum, que não só está presente em fases precoces como pode ser impossível de recuperar na ausência de tratamento atempado<sup>26</sup>. Atrasos no diagnóstico foram associados a malnutrição severa, com redução significativa do peso, altura e perímetro cefálico e impacto significativo na morbilidade e mortalidade. Mesmo após a introdução de terapêutica nutritiva apropriada e a longo prazo a recuperação não foi total<sup>27</sup>. Verificaram-se défices vitamínicos mais prolongados, com potenciais efeitos neuro-cognitivos<sup>16</sup>.

- **Doença pulmonar progressiva**

Atrasos no diagnóstico foram associados a aquisição precoce de *pseudomonas aeruginosa* e maior prevalência de colonização e infeção crónicas por Pa não-mucoides e mucoides. Assim, um diagnóstico tardio relaciona-se com maior dano pulmonar e progressão da doença, traduzindo-se em piores resultados clínicos e maior mortalidade<sup>32</sup>.

- **Mortalidade precoce**

Na ausência de diagnóstico precoce cerca de 1 em cada 14 crianças com FQ irá morrer prematuramente<sup>30</sup>. Crianças diagnosticadas após os dois meses de idade apresentam piores resultados clínicos apesar da terapêutica intensiva a longo prazo<sup>31</sup>. Diagnósticos tardios por sintomas associam-se a risco de menor sobrevivência<sup>13</sup>.

- **Impacto psicológico**

A ausência de rastreio neonatal, para além de prolongar o período pré-diagnóstico, pode resultar numa série de diagnósticos incorretos (alergias alimentares,

doença celíaca, asma, bronquites de repetição). Isto traduz-se num elevado número de exames complementares de diagnóstico, hospitalizações, tratamentos inadequados e insuficiente controlo sintomático, com custos consideráveis e impactos negativos para a criança e família. O diagnóstico tardio é assim fonte de elevada ansiedade, *stress*, frustração, sentimentos de culpa, revolta e impotência. Verifica-se compromisso da qualidade de vida e menor confiança nos profissionais de saúde<sup>29</sup>.

### 3. Importância da Erradicação precoce de *Pseudomonas aeruginosa* (Pa)

O prognóstico da FQ depende substancialmente da infeção e inflamação respiratória crónica, sendo a lesão pulmonar daí resultante a principal causa de morte<sup>37</sup>. *Pseudomonas aeruginosa* é considerado atualmente o patogénio dominante apesar da complexidade da infeção, muitas vezes polimicrobiana. Reconhecidas em 1970, estão associadas a uma redução rápida e imediata da função pulmonar, com elevado número de hospitalizações e diminuição da sobrevida<sup>38</sup>.

À nascença observam-se pulmões estrutural e histologicamente normais, sem a presença de Pa, podendo mais tarde adquirir a infeção. É comum a primeira infeção ser por Pa não-mucoides, numa fase relativamente precoce e com uma idade média de 1 ano (30% nos primeiros 6 meses de vida). Apesar da elevada variabilidade interindividual, tendencialmente esta variante causa alterações menos drásticas na estrutura e função pulmonar e tem geralmente boa resposta à antibioterapia, podendo ser erradicada. Posteriormente pode haver transição de Pa não-mucoides para mucoides, resultado de variações genéticas, ambientais e influências seletivas. Ainda que seja possível surgirem desde o início, a idade média de aquisição é de 13 anos, verificando-se um acentuado aumento de prevalência dos 4 anos (4%) para os 16 anos (92%)<sup>39</sup>. Esta variante, para além de mais agressiva, cresce num muco viscoso anaeróbico (biofilme) que, associado às resistências desenvolvidas, impede a erradicação<sup>38</sup>.

Assim, acredita-se que a via aérea de um doente com FQ não está infetada à nascença e que é posteriormente invadida por bactérias patogénicas do meio ambiente, que eventualmente são capazes de se estabelecer de forma crónica. A inflamação crónica daí resultante, com dano tecidual, é responsável pela progressiva perda de função pulmonar<sup>37</sup>.

Ainda que geralmente não sejam identificados, são considerados fatores de risco para a infecção por Pa: uso de aerossóis, malnutrição e outras características intrínsecas como a IP e o contato com outros doentes ou meios contaminados (infecção cruzada)<sup>40</sup>.

Atendendo a tudo o que foi dito anteriormente várias conclusões podem ser tiradas e várias recomendações foram sugeridas, tanto no momento de detecção do microrganismo como no seu tratamento:

- Tendo em conta a aquisição prematura e elevada prevalência deste microrganismo, são críticas uma prevenção e detecção precoce de Pa, de preferência na fase não-mucoide e antes do estabelecimento de uma infecção crónica (janela de oportunidade). Para tal, são fundamentais duas circunstâncias, que se indicam de seguida. Por um lado, a introdução do RNFQ com diagnóstico precoce, que por si só não influencia a taxa de infecção por Pa<sup>38</sup> nem melhora a função pulmonar<sup>41</sup>, mas oferece uma oportunidade de intervenção, com reorganização de cuidados e implementação de medidas preventivas proactivas<sup>40</sup> (prolongamento da fase de aquisição de Pa). Por outro lado, uma monitorização regular, com recurso a culturas microbiológicas, pelo menos trimestrais e em cada exacerbação, com detecção precoce de Pa e possível erradicação (prolongamento da fase de transição a Pa mucoides)<sup>39</sup>. Testes sorológicos poderiam também ser úteis no acompanhamento do doente<sup>42</sup>, mas não são eficazes na detecção precoce de infecção como rotina<sup>37</sup>. No futuro, técnicas moleculares poderão vir a ser usadas na detecção e identificação de patogénicos respiratórios, colmatando algumas desvantagens dos métodos de cultura<sup>43</sup>.

- Tratamento antibiótico precoce e agressivo tem sido recomendado na detecção inicial de Pa e durante a janela de oportunidade, atendendo à maior probabilidade de erradicação e com vista à melhoria dos resultados clínicos. Foram demonstrados benefícios em termos de função pulmonar, estado nutricional, qualidade de vida e sobrevivência<sup>38</sup>. Esta erradicação precoce provou ainda ser custo-efetiva<sup>42</sup>, sendo mais barata e apresentando menos efeitos adversos que a terapêutica de manutenção da infecção crónica por Pa<sup>38</sup>.

Existem múltiplas estratégias terapêuticas disponíveis, baseando-se a atualmente recomendada nos resultados das culturas<sup>37</sup>. A profilaxia antibiótica não é recomendada uma vez que não foi demonstrado benefício<sup>41</sup>.

No caso clínico apresentado são isoladas Pa não mucoides nas secreções brônquicas pela primeira vez aos 11 meses, compatível com a frequente aquisição precoce. Como possível fator de risco podemos considerar o contacto com ambientes hospitalares, ainda que não tenha sido necessariamente o local de infeção. A colheita foi efetuada num período de agudização e o tratamento iniciado 6 dias após o resultado. A antibioterapia endovenosa dirigida permitiu a erradicação precoce deste microrganismo.

**Conclui-se** que é justificável a implementação do rastreio neonatal da FQ nos países em que esta é prevalente, já que os benefícios ultrapassam e compensam os potenciais riscos. Estes podem ser minimizados através da otimização da técnica e da correta informação, educação e apoio aos pais e crianças rastreadas.

Neste caso clínico, apesar de a criança ter só 1 ano, é possível constatar várias vantagens. Por um lado o acompanhamento médico especializado foi estabelecido precocemente, com instituição de terapêutica e vigilância de complicações. Isto permitiu a manutenção de um bom desenvolvimento estado-ponderal e psicomotor, assim como a identificação atempada de infeções pulmonares, com intervenção imediata. Também com o diagnóstico estabelecido é mais fácil identificar possíveis complicações da doença, ainda que pouco frequentes nesta idade, como o SOID. Apesar de tudo isto, trata-se de um caso com vários internamentos e complicações, o que pode refletir a severidade do genótipo e gravidade do fenótipo.

Por outro lado, para além do aconselhamento genético oferecido aos pais, este diagnóstico veio levantar suspeitas em relação ao irmão mais velho, também ele sintomático, mas com diagnóstico prévio de asma. Em relação a este último, salientam-se as desvantagens de um diagnóstico tardio.

O prognóstico depende de fatores clínicos como o genótipo, função pancreática e pulmonar, mas é também influenciado pela idade de diagnóstico e medidas terapêuticas efetuadas. Assim, ainda que os benefícios do rastreio não sejam iguais para todas as crianças, sendo maiores naquelas com genótipos e fenótipos mais graves e sem manifestações precoces evidentes, é uma medida com impacto geral positivo, que deve ser incentivada e implementada.

## Agradecimentos

---

Em primeiro lugar à Dra Luísa Pereira, pela disponibilidade, apoio e orientação prestados, essenciais à realização deste trabalho.

À família que amavelmente forneceu a informação para a história clínica.

E claro a quem me tem apoiado desde sempre, não só na realização da tese como durante todo o curso. Assim um agradecimento especial aos meus pais, irmão e restante família, pelo apoio e acompanhamento incondicional e à Patrícia Lopes, pela amizade excecional e apoio constante ao longo destes anos.

## Bibliografia

---

1. Gomes, Maria; Sotto-Mayor R. Tratado de Pneumologia. In: Vol Permanyer Portugal; 2003:928-938.
2. Castellani C, Macek M, Cassiman J-J, et al. Benchmarks for cystic fibrosis carrier screening: a European consensus document. *J Cyst Fibros*. 2010;9(3):165-178. doi:10.1016/j.jcf.2010.02.005.
3. Sousa R, Pereira L, Cavaco J, et al. ePS01.2 First year evaluation of the Portuguese pilot neonatal screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2015;14:S42. doi:10.1016/S1569-1993(15)30132-6.
4. Mehta G, Macek M, Mehta A. Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. *J Cyst Fibros*. 2010;9(SUPPL. 2):S5-S21. doi:10.1016/j.jcf.2010.08.002.
5. Lemos S, Gamboa F, Pinheiro JA. Fibrose quística na Região Centro de Portugal. *Acta Pediátrica Port Soc Port Pediatr*. 2010:11-15.
6. Lopes L, Marcão A, Carvalho I, et al. Estudo piloto para o rastreio neonatal da fibrose quística. January 2014. <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/2195>. Accessed September 18, 2015.
7. Ribeiro JD, Ribeiro MÂGDO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista Controversies in cystic fibrosis – from pediatrician to specialist. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78:171-186. <http://www.scielo.br/pdf/jped/v78s2/v78n8a08.pdf>.
8. Ooi CY, Dupuis a., Ellis L, et al. Comparing the American and European diagnostic

- guidelines for cystic fibrosis: same disease, different language? *Thorax*. 2012;67(7):618-624. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-201454.
9. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006;61(7):627-635. doi:10.1136/thx.2005.043539.
  10. Vernooij-van Langen a. MM, Gerzon FLGR, Loeber JG, Dompeling E, Dankert-Roelse JE. Differences in clinical condition and genotype at time of diagnosis of cystic fibrosis by newborn screening or by symptoms. *Mol Genet Metab*. 2014;113(1-2):100-104. doi:10.1016/j.ymgme.2014.07.012.
  11. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European cystic fibrosis society standards of care: Best practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13(S1):S23-S42. doi:10.1016/j.jcf.2014.03.010.
  12. Raquel M, Teixeira C. Escola de Ciências Marisa Raquel Costa Teixeira Frequência da mutação F508del no gene. 2007.
  13. McKay K, Wilcken B. Newborn screening for cystic fibrosis offers an advantage over symptomatic diagnosis for the long term benefit of patients: the motion for. *Paediatr Respir Rev*. 2008;9(4):290-294. doi:10.1016/j.prrv.2008.09.004.
  14. Ranieri E, Lewis BD, Gerace RL, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis using immunoreactive trypsinogen and direct gene analysis: four years' experience. *BMJ*. 1994;308(6942):1469-1472. doi:10.1136/bmj.302.6787.1237.
  15. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros*. 2009;8(3):153-173. doi:10.1016/j.jcf.2009.01.004.
  16. Balfour-Lynn IM. Newborn screening for cystic fibrosis: evidence for benefit. *Arch Dis Child*. 2008;93(1):7-10. doi:10.1136/adc.2007.115832.
  17. Wells J, Rosenberg M, Hoffman G, Anstead M, Farrell PM. A Decision-Tree Approach to Cost Comparison of Newborn Screening Strategies for Cystic Fibrosis. *Pediatrics*. 2012;129(2):e339-e347. doi:10.1542/peds.2011-0096.
  18. Sanders DB, Lai HJ, Rock MJ, Farrell PM. Comparing age of cystic fibrosis diagnosis and treatment initiation after newborn screening with two common strategies. *J Cyst Fibros*. 2012;11(2):150-153. doi:10.1016/j.jcf.2011.10.002.
  19. van der Ploeg CPB, van den Akker-van Marle ME, Vernooij-van Langen a. MM, et al. Cost-effectiveness of newborn screening for cystic fibrosis determined with real-life data. *J Cyst Fibros*. 2015;14(2):194-202. doi:10.1016/j.jcf.2014.08.007.



20. Sarles J, Giorgi R, Berthézène P, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis: Comparing the performances of IRT/DNA and IRT/PAP. *J Cyst Fibros*. 2014;13(4):384-390. doi:10.1016/j.jcf.2014.01.004.
21. Munck A, Mayell SJ, Winters V, et al. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *J Cyst Fibros*. January 2015. doi:10.1016/j.jcf.2015.01.001.
22. Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros*. 2010;9(5):323-329. doi:10.1016/j.jcf.2010.04.008.
23. Executiva C, Diagnóstico N De, Laura P, Pinho P, Diogo L. \_ *Programa Nacional de \_ Diagnóstico Precoce.*; 2014.
24. Os RV, Vilarinho L. \_ *Programa Nacional de Diagnóstico Precoce*. 2011.
25. Woestenenk JW, Castelijns SJAM, van der Ent CK, Houwen RHJ. Nutritional intervention in patients with Cystic Fibrosis: a systematic review. *J Cyst Fibros*. 2013;12(2):102-115. doi:10.1016/j.jcf.2012.11.005.
26. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, et al. Early Diagnosis of Cystic Fibrosis Through Neonatal Screening Prevents Severe Malnutrition and Improves Long-Term Growth. *Pediatrics*. 2001;107(1):1-13. doi:10.1542/peds.107.1.1.
27. Kosciuk RL, Farrell PM, Kosorok MR, et al. Cognitive function of children with cystic fibrosis: deleterious effect of early malnutrition. *Pediatrics*. 2004;113(6):1549-1558. doi:10.1542/peds.113.6.1549.
28. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S42-S46. doi:10.1016/j.jpeds.2005.08.002.
29. Grosse SD, Boyle C a, Botkin JR, et al. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR Recomm Rep*. 2004;53(RR-13):1-36.
30. Dankert-Roelse JE, Mérelle ME. Review of outcomes of neonatal screening for cystic fibrosis versus non-screening in Europe. *J Pediatr*. 2005;147(3 SUPPL.):15-20. doi:10.1016/j.jpeds.2005.08.009.
31. Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics*.

2007;119(1):19-28. doi:10.1542/peds.2006-1498.

32. Dijk FN, Fitzgerald D a. The impact of newborn screening and earlier intervention on the clinical course of cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2012;13(4):220-225. doi:10.1016/j.prrv.2012.05.003.
33. Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, Lai HJ, Farrell PM. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis. *J Pediatr.* 2006;149(3):362-366. doi:10.1016/j.jpeds.2006.04.059.
34. Hoo A-F, Thia LP, Nguyen TTD, et al. Lung function is abnormal in 3-month-old infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Thorax.* 2012;67(10):874-881. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-201747.
35. Kosciuk RL, Douglas J a, Zaremba K, et al. Quality of life of children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S64-S68. doi:10.1016/j.jpeds.2005.09.001.
36. Mérelle ME, Huisman J, Alderden-van der Vecht A, et al. Early versus late diagnosis: psychological impact on parents of children with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2003;111(2):346-350. doi:10.1542/peds.111.2.346.
37. Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J Cyst Fibros.* 2012;11(6):461-479. doi:10.1016/j.jcf.2012.10.004.
38. Döring G, Hoiby N, Assael B, et al. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros.* 2004;3(2):67-91. doi:10.1016/j.jcf.2004.03.008.
39. Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, et al. Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA.* 2005;293(5):581-588. doi:10.1001/jama.293.5.581.
40. Farrell PM, Li Z, Kosorok MR, et al. Bronchopulmonary Disease in Children with Cystic Fibrosis after Early or Delayed Diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(9):1100-1108. doi:10.1164/rccm.200303-434OC.
41. Early T. Comparative Efficacy and Safety of 4 Randomized Regimens to Treat Early. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011;165(9):847-856.
42. Høiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Cyst Fibros.* 2005;4(2 SUPPL.):49-54. doi:10.1016/j.jcf.2005.05.018.

43. Pattison SH, Rogers GB, Crockard M, Elborn JS, Tunney MM. Molecular detection of CF lung pathogens: current status and future potential. *J Cyst Fibros*. 2013;12(3):194-205. doi:10.1016/j.jcf.2013.01.007.

## Quadros e figuras

Quadro I – Fenótipos clínicos de Fibrose Quística		
Período neonatal/1ºano de vida	Idade Pré-escolar/Escolar	Adolescente/Adulto
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ileus meconial</li> <li>• Icterícia prolongada</li> <li>• Má progressão estatura-ponderal</li> <li>• Esteatorreia</li> <li>• Diarreia Crónica</li> <li>• Bronquiólite</li> <li>• Bronquite</li> <li>• Hiponatremia</li> <li>• Golpe de calor</li> <li>• Hipoproteinémia/ edema</li> <li>• Prolapso rectal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tosse persistente</li> <li>• Pieira recorrente</li> <li>• Hipocratismo digital</li> <li>• Má progressão estatura-ponderal</li> <li>• Hepatomegalia ou doença hepática</li> <li>• Diarreia crónica</li> <li>• Prolapso rectal</li> <li>• Doença pulmonar crónica supurativa</li> <li>• Asma com infeções e alterações radiológicas</li> <li>• Síndrome de obstrução intestinal distal</li> <li>• Polipose nasal</li> <li>• Sinusopatia crónica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença pulmonar crónica supurativa</li> <li>• <i>Diabetes mellitus</i></li> <li>• Cirrose biliar focal ou multilobular</li> <li>• Pancreatite idiopática crónica</li> <li>• Atraso na puberdade</li> <li>• Infertilidade masculina por azoospermia</li> <li>• Diminuição da fertilidade feminina</li> </ul>